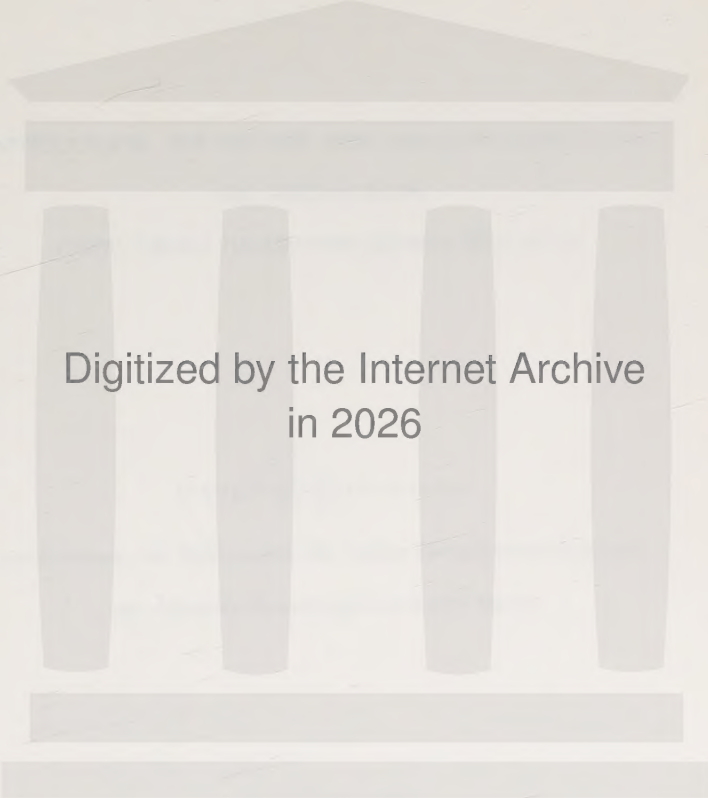


UNTERSUCHUNG ZUR THERAPIE VON HARNWEGSINFEKTIONEN
MIT AMOXYCILLIN,
EINEM NEUEN HALBSYNTHETISCHEN PENICILLIN

vorgelegt von

JÖRG WERNER

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554426_0105

Aus der I. Medizinischen Klinik der Johannes Gutenberg-Universität
Direktor: Professor Dr. H.P. Wolff

UNTERSUCHUNG ZUR THERAPIE VON HARNWEGSINFEKTIONEN
MIT AMOXYCILLIN,
EINEM NEUEN HALBSYNTHETISCHEN PENICILLIN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

JÖRG WERNER

MAINZ 1972

Dekan:

Professor Dr. K.H. Bäßler

Referent:

Professor Dr.med. Höffler

Korreferent:

Professor Dr.med. H.P. Wolff

Tag der mündlichen Prüfung:

11. Januar 1973



Gesamtherstellung:

DITTERS BÜRODIENST

Heidesheim / Mainz

Telefon (06132) 5711

In Dankbarkeit meinem Vater gewidmet

Inhalt

	Seite
Einleitung und Fragestellung	1
Material und Methoden	
Plattenlochtest:	
a) Ansatz des Agars	4
b) Herstellen der Testplatten	4
c) Auftragen des Standard- und Untersuchungsmaterials	5
d) Ablesen und Auswerten	5
Ermittlung der Recovery	11
Das Vorgehen im einzelnen:	
a) Quantitative Zellzahl im Urin	11
b) Quantitative Bestimmung des Eiweißes im Urin	13
c) Keimnachweis im Urin	14
Ergebnisse	
Analyse der Plasmaspiegelbestimmungen	17
Analyse der Recoverybestimmungen	21
Analyse der Urinspiegelbestimmungen	23
Behandlungsergebnisse	27
Nebenwirkungen	28
Diskussion der Ergebnisse	42
Zusammenfassung	47
Literatur	49
Lebenslauf	52

Untersuchung zur Therapie von Harnwegsinfektionen mit Amoxycillin ^{+) ,}
einem neuen halbsynthetischen Penicillin

Zur Behandlung von Infektionen der Niere und ableitenden Harnwege steht heute eine große Zahl von Substanzen zur Verfügung. Dennoch gelingt es nicht bei allen Fällen, dauerhafte Keimfreiheit zu erzielen. Jede der bekannten Substanzen ist mit verschiedenen pharmakokinetischen, toxikologischen oder bakteriologischen Nachteilen behaftet, und keine Substanz kann als ein in allen Fällen befriedigendes Mittel bei Harnwegsinfektionen angesehen werden. Folglich ist jedes neue Antibiotikum prinzipiell von Interesse. Nachdem es gelungen war, die 6-Aminopenicillansäure zu isolieren, wurden durch Substitution der Seitenkette mehrere Tausend Penicilline synthetisiert. Hierbei fiel das Ampicillin auf, das durch eine Wirksamkeit gegen gramnegative Keime ausgezeichnet ist, die die von Penicillin G, der Muttersubstanz, weit überragt. Ampicillin wurde inzwischen in der Behandlung von Harnwegsinfektionen breit eingesetzt, und es wurde über z.T. recht erstaunliche Behandlungserfolge berichtet (s.Tab.14). Dennoch wird in allen klinischen Arbeiten eine nicht unbeträchtliche Versagerquote angegeben, so daß jede Verbesserung der Therapie von Interesse ist. Nun wurde vor kurzer Zeit in den Forschungslaboratorien der Beecham GmbH ein Penicillin, Amoxycillin (BRL 2333), synthetisiert, das in seiner chemischen Struktur und in seinem Spektrum dem Ampicillin sehr ähnelt, jedoch wesentlich besser als Ampicillin resorbiert wird. In der Hoffnung, mit dieser Substanz die Therapieerfolge des Ampicillin verbessern zu können,

⁺⁾ Die Substanz stand uns unter der Prüfnummer BRL 2333 zur Verfügung. Der Firma Deutsche Beecham GmbH danken wir für die Unterstützung.

unternahmen wir die nachfolgenden Untersuchungen. Diese richteten sich einmal auf die Frage, ob tatsächlich die Resorption dieser Substanz sowie ihre Recovery besser ist als die von Ampicillin, zum anderen versuchten wir, uns selbst einen Eindruck von der therapeutischen Wirksamkeit des BRL 2333 zu verschaffen.

Klinische Arbeiten über die Behandlung von Harnwegsinfektionen leiden oft darunter, daß die Autoren an ihre Krankheitsverläufe ungeeignete oder zu wenige Maßstäbe anlegen. Wir versuchten, diesen Fehler zu vermeiden und gleichzeitig ein Modell dafür zu schaffen, wie klinisch-therapeutische Untersuchungen bei Harnwegsinfektionen zu planen sind. Im einzelnen versuchten wir, folgende Fragen zu klären:

1. Wie hoch sind die Ampicillinspiegel bei zehn nierengesunden jugendlichen Normalpersonen nach Gabe von 500 mg per os, und wie hoch ist die Recovery?
2. Wie hoch sind die Amoxycillinspiegel bei dem gleichen Probandenkollektiv nach Gabe von 500 mg, und wie hoch ist die Recovery?
3. Bei welchem Prozentsatz von Patienten mit infiziertem Blasenpunktat läßt sich nach Gabe von 50 g Amoxycillin (BRL 2333) Keimfreiheit erzielen?
Hierbei muß das Krankengut jedoch nach Patienten mit einer Pyelonephritis, einer Superinfektion eines bevorstehenden Nierenleidens und einem Harnwegsinfekt differenziert werden.
4. Lassen sich neben der Sterilität des Blasenpunktates noch andere Parameter zur Beurteilung des Therapieerfolges heranziehen (Veränderung der Albuminurie, Erythrozyturie, Leukozyturie, Senkungsbeschleunigung, Kreatininwert)?
5. Wie oft kommt es unter Amoxycillin (BRL 2333) zu Nebenwirkungen?

Wie o.a., ist eine Differenzierung des Krankengutes erforderlich. Unsere Diagnosen, die aus den Tab. 8, 9 und 10 hervorgehen, sind wie folgt definiert:

1. Von einer Pyelonephritis sprechen wir, wenn neben den Zeichen eines floriden Harnwegsinfektes (Keime im Blasenpunktat, eventuell zusätzlich Leukurie, Senkungsbeschleunigung u.a.) röntgenmorphologische Veränderungen am Nierenbeckenkelchsystem erkennbar waren.
2. Unter Harnwegsinfekt verstehen wir den Nachweis eines floriden Infektes bei fehlendem Nachweis einer Beteiligung des Nierenparenchyms (normales Röntgenbild, normale Nierenfunktion). Wir sind uns darüber im klaren, daß in vielen dieser Fälle das Nierenparenchym mitbeteiligt sein kann, ziehen jedoch die Bezeichnung Harnwegsinfekt vor, da der Beweis einer Beteiligung des Nierenparenchyms nicht erbracht werden kann.
3. Von einer Superinfektion eines vorbestehenden Nierenleidens sprechen wir, wenn z.B. bioptisch eine Glomerulonephritis gesichert ist und darüber hinaus die Zeichen einer floriden Infektion nachweisbar sind.
4. Einteilungsschwierigkeiten ergaben sich insbesondere bei den Fällen von Markschwammniere. Wir haben dem diesem Krankheitsbild eigentümlichen Verlauf entsprechend diese Fälle unter der Diagnose "Pyelonephritis" eingegliedert.

Material und Methoden

Die Plasmaspiegelbestimmungen wurden nach 20, 30, 45, 60, 90, 120, 240 und 360 min bei zehn gesunden jugendlichen Normalpersonen nach Einnahme von 0,5 g Ampicillin (Penbrock) bzw. BRL 2333 bestimmt. Die Tabletten wurden auf nüchternen Magen genommen. Zwischen beiden Untersuchungsgängen (Einnahme von BRL 2333, Einnahme von Penbrock) lagen minimal drei Tage. Die Bestimmung beider Substanzen erfolgte im Plattenlochtest gegen *Bacillus subtilis* ATCC 6633.

Plattenlochtest

a) Ansatz des Agars:

Antibiotic-Medium Nr. 3 (CM 287) und Pron-Agar werden in folgenden Mengen in einen Erlenmeyerkolben gegeben: etwa 3 g Pron-Agar und 1,75 g Antibiotic-Medium werden in 100 ml Aqua dest. gelöst. Um eine gleichmäßige Konzentration der beiden Ausgangssubstanzen zu haben, muß der Inhalt des Kolbens gut geschüttelt werden. Anschließend bleibt die Lösung ca. 15 min zum Quellen stehen. Die Öffnung des Kolbens wird dann mittels Aluminiumfolie fest verschlossen und in den Autoclaven gegeben. Die Sterilisierung des Agars erfolgt durch Langzeitautoclavieren (45 min lang bei 1 Atü). Der sterilisierte Agar wird nun mittels des vorher auf 50 °C eingestellten Wasserbades und des soweit erhitzten Wärmeschrankes abgekühlt. Der Agar darf auf keinen Fall zu heiß sein, da sonst die Keim Saat geschädigt werden kann, insbesondere dann, wenn es sich um vegetative Keime handelt und nicht um Sporen.

b) Herstellen der Testplatten:

Die sterilisierten Glasküvetten, die einen geschliffenen Kristallglasboden haben, werden auf einem Dreibein mittels einer Wasserwaage in eine genau waagerechte Position gebracht. In den flüssigen abgekühlten Agar wird der erforderliche Testkeim (*B. subtilis* ATCC 6633) hinzugegeben. Mittels einiger Versuchsplatten muß zuvor die optimale Keimmenge er-

mittelt werden. Bei diesen Vorversuchen ist auf die Größe der Hemmhöfe und die Schärfe ihrer Abgrenzung zu achten. Der gut durchgemischte, mit Keimen versehene Agar wird nun in ein kleines Becherglas gegeben, dessen Inhalt 100 ml beträgt. Diese Menge wird gleichmäßig und schnell auf der Testplatte verteilt. Der Agar muß in genau waagerechter Position erstarren, um eine unterschiedliche Schichtstärke zu verhindern. Aus dem abgekühlten, festen Agar werden mit einem scharfen Stahlrohr in gleichmäßigen Abständen Löcher ausgestanzt.

c) Auftragen des Standard- und Untersuchungsmaterials:

Das Prinzip des Testes beruht auf dem Vergleich verschiedener Hemmhofgrößen des zu untersuchenden Materials mit einem Standard. Nach dem Auftauen werden Standard und Proben mittels Dosierspritzen in die ausgestanzten Löcher gegeben. Die Dosierspritzen fassen 0,1 ml. In Vorversuchen wurde die außerordentliche Genauigkeit der Dosierspritzen, die eine Abweichung von $\pm 2\%$ haben, bewiesen. Es ist ferner darauf zu achten, daß Serum und Untersuchungsmaterial in demselben Milieu geprüft werden. Es darf also ein Serumspiegel nicht an einem wässrigen Standard gemessen werden. Die mit Standardlösung und Untersuchungsmaterial beschickten Testplatten werden für etwa 18 bis 24 h in einem Wärmeschrank bei 37°C bebrütet.

d) Ablesen und Auswerten:

Das Ablesen erfolgt mit Hilfe des von Bauer et al. angegebenen Spezialgerätes (ein Ablesegerät mit Zahn und Trieb für Vertikalverschiebung und Nonius). Dabei wird der Hemmhof direkt auf der Platte gemessen. Das Haar des Ablesebogens soll dicht über der Agarplatte, jeweils als Tangente am Kreis liegen. Zu Beginn steht der Nonius auf Null, die Entfernung kann nun unten auf der Skala abgelesen werden. Die Auswertung erfolgt auf halblogarithmischem Papier, da die Hemmhofgröße und die Antibiotikakonzentrationen in einer Exponentialfunktion von einander abhängig sind. Dabei

wird zunächst die Standardreihe aufgetragen. Man erhält aus den Meßpunkten der Standardkonzentration eine Bezugsgerade. Umgekehrt kann man aus der Größe der Hemmzonendurchmesser der zu untersuchenden Proben die zugehörige unbekannte Konzentration des Antibiotikums graphisch ermitteln. Beispiel: Auf halblogarithmischem Millimeterpapier werden auf der in mm eingeteilten Geraden die Hemmhofgrößen eingetragen und auf der logarithmischen Achse die Konzentrationen. Man beginnt mit den Standardwerten, deren Konzentrationen bekannt sind. Die entsprechende Hemmhofgröße kann auf der Testplatte abgelesen werden. Bei z.B. drei Standardwerten zu 100, 50 und 25 mcg/ml ergeben sich folgende Hemmhofgrößen: $100 = 2,5 \text{ cm}$; $50 = 2,07 \text{ cm}$; $25 = 1,5 \text{ cm}$. Die drei gefundenen Werte ergeben, wenn man sie miteinander verbindet eine Gerade. Das Serum des Patienten habe folgende Hemmhofgrößen: 1,75 und 2,36 cm. Die Senkrechten in diesen Punkten schneiden die Standardgerade in zwei Punkten, die als Lot auf die logarithmische Achse gefällt die gesuchten Konzentrationen ergeben: $1,75 \text{ cm} = 30 \text{ mcg/ml}$; $2,36 \text{ cm} = 80 \text{ mcg/ml}$ (Abb. 1).

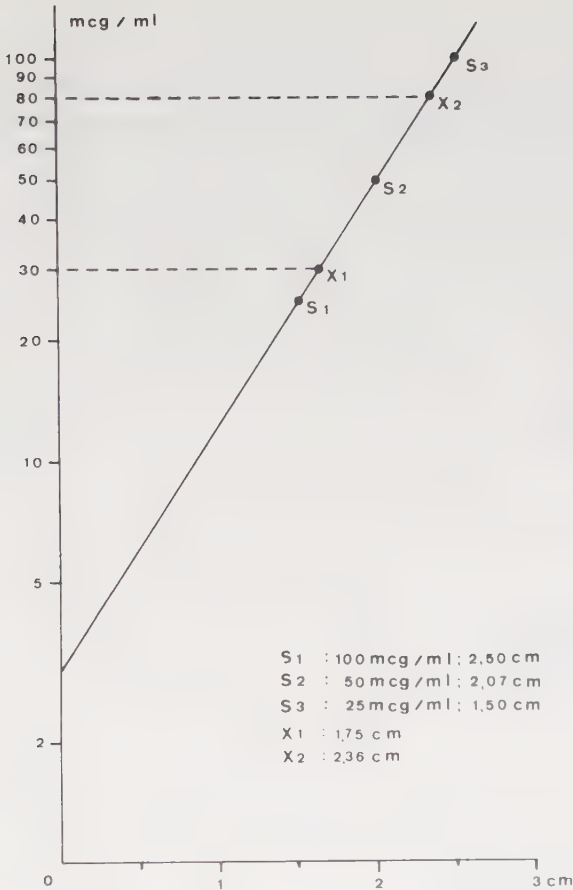


Abb. 1: Aus den Punkten S_1 , S_2 , S_3 läßt sich die Standardgerade konstruieren. x_1 und x_2 stellen die aus dem Serum berechneten Hemmhoßgrößen dar, die als Lot auf die logarithmische Achse gefällt die gesuchten Konzentrationen (1,75 cm = 30 mcg/ml; 2,36 cm = 80 mcg/ml) ergeben.

Da bei der Zeichnung der Standardgeraden und der Ablesung der Hemmhofwerte an dieser Geraden subjektiv Fehler unterlaufen könnten, entwickelten wir in Zusammenarbeit mit Frau Dipl.Math. Müller, im Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz, der für ihre Mitarbeit herzlich gedankt sei, ein Computerprogramm, das die beste Standardgerade nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate nach Gauß errechnet und an dieser Geraden die Konzentrationen abgreift. Ein Beispiel zeigt die folgende Tabelle (Tab. 1).

Konzentration	HH gemessen	HH errechnet	Differenz
10.000	30.450	30.622	.562
5.000	28.350	28.429	.281
2.500	26.450	26.237	-.808
1.250	24.200	24.045	-.642
.625	22.000	21.853	-.671
.312	19.400	19.661	1.328
Regressionsgerade			
Regressionskoeffizient	B =	.137	+
Absolutglied	A =	-3.204	+
Korrelationskoeffizient	R =	.998	+
Mittlerer Fehler	=	.030	
des Schätzwertes	=	.008	
Chiquadratwert			
Konzentration berechnet aus Hemmhof			
Zeit	Hemmhof	KMIN	KMAX
30.000	17.300	.134	.163
45.000	22.850	.775	.945
60.000	23.900	1.080	1.318
90.000	25.100	1.579	1.926
120.000	24.600	1.348	1.645
240.000	19.800	.295	.360
		mittlerer Wert	
		.148	
		.856	
		1.193	
		1.744	
		1.489	
		.326	

zu Tab. 1:

Darstellung des Computer-Programmes zur Ermittlung der Konzentration aus der Hemmhofgröße.

Die ersten beiden unter A angegebenen Zahlenkolonnen stellen die bei bekannten Konzentrationen gemessenen Hemmhofgrößen dar (z.B. bei der Konzentration 10 mcg/ml Plasma, Hemmhofdurchmesser 30.450 mm). Aus diesen Daten wird die Standardgerade berechnet, deren "ideale Werte" unter "HH errechnet" ausgedruckt sind. Die "Differenz (D)" errechnet sich nach:

$$(3) \quad D = \frac{-HH_{\text{gemessen}} + HH_{\text{errechnet}}}{HH_{\text{errechnet}}} \cdot 100$$

HH = Hemmhof

D gibt somit die Abweichung des Einzelwertes von der idealen Geraden in % des zu erwartenden Wertes (HH errechnet) an.

Unter B sind die Regressionsdaten aufgeführt.

In der Datenreihe C sind Zeit und Hemmhofgröße, die das zu diesem Zeitpunkt abgenommene Plasma bewirkte, aufgetragen. Gemäß der o.a. Regressionsgeraden lassen sich nun die Konzentrationen ("mittlerer Wert") errechnen. Da die Standardgerade mit einem Fehler ("Differenz") behaftet ist, kann die minimale und maximale Konzentration, die sich aus der betreffenden Hemmhofgröße ergibt, ermittelt werden.

Recovery:

Bei der Bestimmung der Recovery gingen wir wie folgt vor:

Der Patient ließ direkt vor der Untersuchung Wasser, d.h., er entleerte vollständig die Blase. Danach wurde die Tablette eingenommen und der Patient angewiesen, seinen Urin in den folgenden sechs Stunden vollständig zu sammeln. Es wurde dann die Menge gemessen und die Konzentration im oben beschriebenen Plattenlochtest festgestellt. Bei den Kranken handelt es sich um Patienten unserer Nierenambulanz.

In allen Fällen lagen folgende Untersuchungen vor:

Direkt vor Therapiebeginn wurde bei den Patienten die quantitative Eiweißausscheidung, die quantitative Zellausscheidung, die Blutsenkung, das Plasmakreatinin und das Blutbild kontrolliert. Gleichzeitig führten wir eine Blasenpunktion durch. Daraufhin erhielt der Patient die BRL 2333-Kapseln mit der Anweisung, dreimal täglich zwei Kapseln einzunehmen. Die Patienten wurden über Art und Wirkungsweise des Medikamentes aufgeklärt und darauf hingewiesen, welche Wichtigkeit die Behandlung für sie hat. Wir hofften, durch die eingehende Aufklärung und Unterrichtung des Patienten hinreichende Motivation zur regelmäßigen Tabletteneinnahme zu schaffen. Die Therapiedauer betrug siebzehn Tage, die gesamte Tablettenmenge hundert Kapseln zu 0,5 g (= 50 g Amoxycillin). Drei Tage nach der Beendigung der Therapie wurden die anfangs aufgeführten Untersuchungsmethoden wiederholt.

Das Vorgehen im einzelnen:

a) Zellzahlausscheidung:

Zur Erfassung dieses Parameters ist die herkömmliche Untersuchung des Sediments eine nur sehr begrenzt brauchbare Methode. Die Tab. 2 zeigt, daß es im Rahmen dieser Untersuchung zahlreiche Fehlerquellen gibt.

VERGLEICH SEDIMENT/QUANTITATIVE ZELLZÄHLUNG

Sediment	n	davon pathologische Leukurie
ganz vereinzelt Leukozyten	20	7 (35 %)
vereinzelt Leukozyten	18	8 (44 %)
mehrere	8	4 (50 %)
viele	12	davon keine pathologische Leukurie 3 (25 %)
insgesamt	58	22 (38 %)

Tab. 2

Eine weitaus zuverlässigere Methode stellt – auch unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die Zählung der Zellen pro Gesichtsfeld große Irrtumsmöglichkeiten bringt (B.J.Little und H.E.de Wardener) – die quantitative Zellzahlbestimmung nach Addis dar.

Vorgehen:

Der Urin wird von 21.00 Uhr bis 7.00 Uhr in hierzu mitgegebenen verschließbaren Plastikgefäßen gesammelt. Ein Tropfen des gut durchmischten unzentrifugierten Urins wird in eine Fuchs-Rosenthal-Zählkammer aufgebracht. Es werden fünf mittlere Quadrate zu je sechzehn kleinsten Quadraten ausgezählt. Umrechnung:

$$(1) \quad \frac{Z \cdot 1000 \cdot U}{10 \text{ h}} = \text{Zellzahlausscheidung/h}$$

Z = Zellen/cmm Urin = Zählergebnis der fünf mittleren Felder zu je sechzehn kleinsten Quadraten.

U = Urinmenge in ml, gewonnen während der Zehnstundensammelperiode.

Als normal sehen wir in Übereinstimmung mit Krecke und Schütterle eine Zellausscheidung bis zu 0,2 Mill Leukozyten/h und 0,12 Mill Erythrozyten/h (ca. 5 Mill Leukozyten bzw. ca. 3 Mill Erythrozyten/24 h) an. Die Interpretation der Befunde und Normalwerte kann bei der Streubreite einer pathologischen Zellzahlausscheidung nicht eng erfolgen. In der Verlaufskontrolle sind nur Änderungen um mindestens den Faktor 2 verwertbar.

b) Quantitative Bestimmung des Eiweißes im Urin:

Der Urin wird von 21.00 Uhr bis 7.00 Uhr in hierzu mitgegebenen verschließbaren Plastikgefäßen gesammelt. 1 ml des gut durchmischten unzentrifugierten Urins wird mit 1 ml Perchlorsäure gut vermischt. Zehn Minuten stehenlassen, anschließend zehn Minuten zentrifugieren. Abkippen. Der Satz wird mit 2,5 ml physiologischer NaCl + 2,5 ml Biuret-Reagenz auf-

gelöst. Nach 30 min wird am Eppendorf-Fotometer die Extinktion (mit Grünfilter 546) bestimmt. Die Eiweißausscheidung auf g/24 h erfolgt nach folgender Formel:

$$(2) \quad \frac{\text{Extinktion} \cdot \text{Faktor für die Biuretmethode} \cdot 24\text{-h-Urinmenge (ml)}}{1000} \\ = \text{g Eiweiß/24 h}$$

Beispiel für die Errechnung des Faktors der Biuretmethode:

Ein Testserum hat 7 g Eiweiß in 100 ml, daraus ergibt sich ein Extinktionswert von $E = 0,407$. Bezogen auf eine Extinktion von 1,000 errechnet sich folgender Quotient:

$$\frac{7 \cdot 1,000}{0,407} = 17,2$$

c) Keimnachweis:

Die Diagnose einer Harnwegsinfektion steht und fällt mit der Qualität der Untersuchungstechnik. Da die Harnröhre bei Mann und Frau physiologischerweise mit Keimen besiedelt ist, kann jede transurethrale Methode zu Verunreinigungen führen. Das einzige, einer kritischen Prüfung standhaltende Vorgehen der Uringewinnung kann daher nur die suprapubische Blasenpunktion sein, die damit zum Parameter wird, an dem alle anderen Verfahren zu messen sind. Diese Methode der Harnengewinnung ist schmerz- und risikoarm, leicht erlernbar und ohne weiteres ambulant durchzuführen. Wir gehen so vor: Der Patient erhält Flüssigkeit und eventuell ein bis zwei Tabletten Lasix. Verspürt er großen Harndrang und ist die Blasenfüllung durch Perkussion und Palpation feststellbar, wird ca. 2 cm oberhalb des Schambeins in der Linea alba mit einer ca. 10 cm langen, 1 mm starken Nadel punktiert (am besten Einmalnadeln, zu beziehen durch die Firma Braun-Melsungen). Wir sahen bei mehr als 1.000, Stammey bei mehr als 2.500 Punktionen keinen Zwischenfall. Aufgrund unserer Untersuchungen, die sich mit den Angaben zahlreicher Autoren decken, ist zu schließen, daß zumindest dem einmal erhobenen Mittelstrahlurinbefund nur dann ein Wert zukommt, wenn sich keine oder nur einige wenige Keime anzüchten ließen. Ein posi-

tiver Befund (10.000 Keime und mehr) kann, aber braucht nicht eine Infektion zu kennzeichnen. Die Blasenpunktion gibt in diesen Fällen eine sichere Aussage. Hilfsweise kann versucht werden, durch wiederholte Untersuchung des Mittelstrahlurins zu einer Aussage zu kommen, was jedoch voraussetzt, daß der Urin rasch zur Untersuchungsstelle kommt. In der folgenden Tab. 3 verglichen wir in 682 Fällen den Keimbefund in Mittelstrahlurin und Blasenpunktat.

VERGLEICH KEIMZAHL MITTELSTRAHLURIN (MSU)/BLASENPUNKTAT (BP)

Keimzahl MSU	n (682)	davon BP steril	%
100.000	129	42	32
10.000 - 100.000	98	59	60
10.000	208	184	88
ohne Zahlenangabe	24	24	
steril	223	223	

Tab. 3

Ergebnisse:

In den Tab. 4 und 5 sind die Ergebnisse der Ampicillin- bzw. der Amoxycillin (BRL 2333)-Blutspiegelbestimmungen dargestellt. Es zeigt sich, daß die Plasmaspiegel des Amoxycillins (BRL 2333) deutlich höher liegen als die des Ampicillins. Aus dem Verhalten der Höhe der Blutspiegel dieser beiden Substanzen ist zu folgern, daß Amoxycillin gegenüber Ampicillin schneller resorbiert wird und nahezu doppelt so hohe Spiegel erreicht. Die BRL 2333-Konzentrationen erreichen bereits nach 30 min eine Höhe, die bei Amoxycillin erst nach 45 min zu beobachten sind. Der maximale Plasmaspiegel des Amoxycillins fällt zeitlich mit dem Maximum des Ampicillinspiegels zusammen. Beide Spiegelmaxima werden nämlich nach etwa 1 1/2 h erreicht. Zu diesem Zeitpunkt liegt die Plasmaspiegelkonzentration des Ampicillins in einer Größenordnung von etwa im Mittel 3,13 mcg/ml, die des Amoxycillins bei 5,67 mcg/ml. Damit liegt der Amoxycillin-Blutplasmaspiegel um etwa 2,6 mcg/ml oberhalb des Ampicillinplasmaspiegels. Bis etwa 4,5 h nach oraler Aufnahme liegt der Amoxycillin-Plasmaspiegel oberhalb des Ampicillin-Plasmaspiegels. Nach 6 h werden Amoxycillin-Plasmaspiegel von 0,23 mcg/ml, Ampicillin-Plasmaspiegel von 0,29 mcg/ml gemessen. Sie sind damit nahezu identisch. Wenn zusammenfassend Resorbierbarkeit und Plasmaspiegel des neuen halbsynthetischen Penicillins, Amoxycillin (BRL 2333), mit Ampicillin verglichen werden, so läßt sich feststellen, daß nach Gabe von jeweils 500 mg per os Amoxycillin in einem kürzeren Zeitraum resorbiert wird und gegenüber Ampicillin bis etwa 4,5 h nach oraler Applikation deutlich höhere Plasmaspiegel erreicht. Nach dieser Zeit liegen die Plasmaspiegel beider Substanzen gemessen bis ca. 6 h nach der Applikation in einem annähernd gleichen Bereich. Die graphische Darstellung der Amoxycillin- und Ampicillinplasmaspiegel gibt die Abb. 2 wieder.

Nr.	nach 20 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	240 min	360 min
1	-	0,14	0,85	1,19	1,74	1,48	0,32	-
2	-	0,38	1,11	1,44	3,13	2,63	0,37	-
3	0,19	0,62	1,62	2,40	3,29	3,34	0,44	-
4	-	0,06	0,81	1,69	3,03	3,78	1,09	0,17
5	-	0,29	2,56	2,83	4,58	4,14	0,79	0,27
6	-	0,06	0,57	2,55	3,23	2,27	1,40	0,18
7	-	0,25	0,77	1,38	1,94	2,17	0,26	-
8	-	-	0,55	1,44	3,33	3,57	1,80	0,52
9	-	0,14	0,67	1,25	3,88	5,29	1,51	0,31
10	-	1,03	2,61	3,16	3,12	2,33	0,43	-
Mittelwert:		0,33	1,22	1,93	3,13	3,07	0,84	0,29
Standard- abweichung		0,31	0,79	0,72	0,82	1,15	0,56	0,14
SDMW:		0,10	0,25	0,30	2,59	0,36	0,17	0,06

Tab. 4: SDMW = Standardabweichung des Mittelwertes

PLASMASPIEGEL (mcg/ml) NACH ZUFUHR VON 500 mg AMOXYCILLIN (BRL 2333) per os

Nr.	nach 20 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	240 min	360 min
1	-	1,18	2,18	4,09	6,14	5,17	0,79	0,22
2	-	0,62	2,01	2,67	3,54	2,73	0,98	-
3	0,11	0,82	2,15	2,30	4,08	3,35	0,34	-
4	0,18	1,28	2,35	3,29	6,10	3,99	0,70	0,05
5	-	-	3,47	6,39	7,77	6,82	0,93	-
6	0,37	2,62	5,41	7,20	6,28	6,36	1,61	0,47
7	0,10	1,05	2,74	4,19	5,25	5,38	0,87	1,15
8	0,43	0,75	4,46	5,02	5,35	3,81	1,12	0,24
9	0,21	0,71	1,64	2,87	5,79	5,79	1,42	0,27
10	0,33	2,30	4,23	6,06	6,39	6,56	0,72	-
Mittelwert	0,25	1,26	3,06	4,41	5,67	5,00	0,95	0,23
Standard- abweichung	0,13	0,72	1,26	1,70	1,20	1,44	0,36	0,13
SDMW	0,04	0,24	0,59	0,53	0,38	0,45	0,11	0,05
t-Test	- 2,59	- 3,92	- 4,22	- 5,51	- 3,30	- 0,48	- 0,68	-
Signifikanz	-	s	s	s	s	s	-	-

Tab. 5: Der Student-t-Test informiert über die statistische Signifikanz, die sich aus dem Vergleich beider Plasmaspiegel-mittelwerte (Amoxycillin/Ampicillin) zum gleichen Zeitpunkt ergibt.
SDMW = Standardabweichung des Mittelwertes; s = statistisch signifikant.

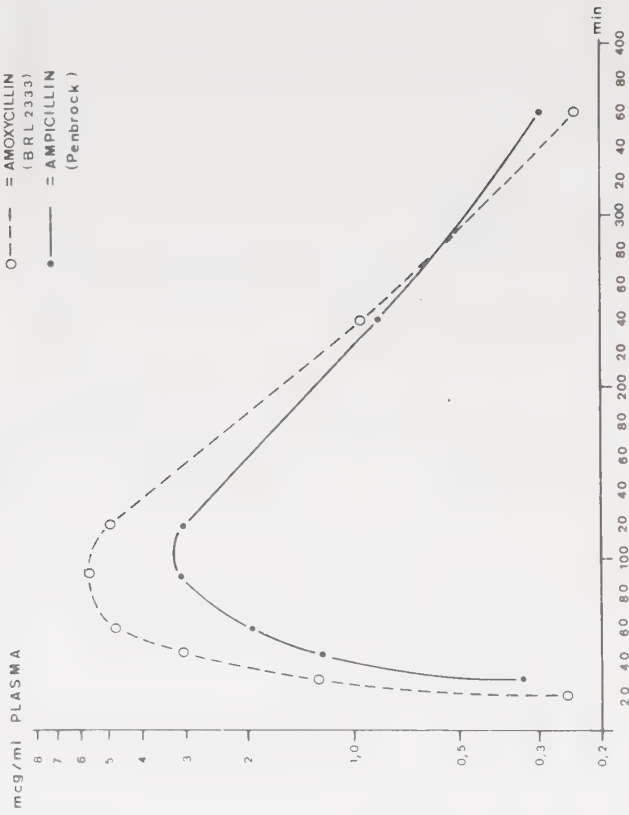


Abb. 2: Amoxycillin (BRL 2333)- und Ampicillin (Penbrock)-Plasmaspiegel nach Gabe von 500 mg per os.

Die Recovery weist die Harnausscheidung aktiver Substanzen in Prozent der applizierten Dosis eines Arzneimittels nach. Sie ist damit Gradmesser für die Resorption für Serum- und Gewebsspiegel bei oralen Antibiotika. Die Ergebnisse der Recovery-Untersuchungen geben die Tab. 6 und 7 wieder. Es zeigt sich, daß Amoxycillin mit im Mittel 51,9 % eine höhere, nicht ganz doppelt so hohe Recovery hat wie das Ampicillin mit im Mittel 28,3 % (Abb. 3). Diese Differenz der Recovery-Werte korrespondiert in der Größenordnung mit der unterschiedlichen Höhe der Plasmaspiegel. Dividiert man den höchsten Plasmaspiegel von Amoxycillin durch den höchsten Plasmaspiegel von Ampicillin, so ergibt sich ein Quotient von 1,8, ein nahezu gleicher Wert, der bei Division der Recovery-Werte gefunden wird. Die Ampicillin-Plasmaspiegel und die Ampicillin-Recovery decken sich größenordnungsmäßig mit den in der Literatur angegebenen Daten (W.Heilmeyer)

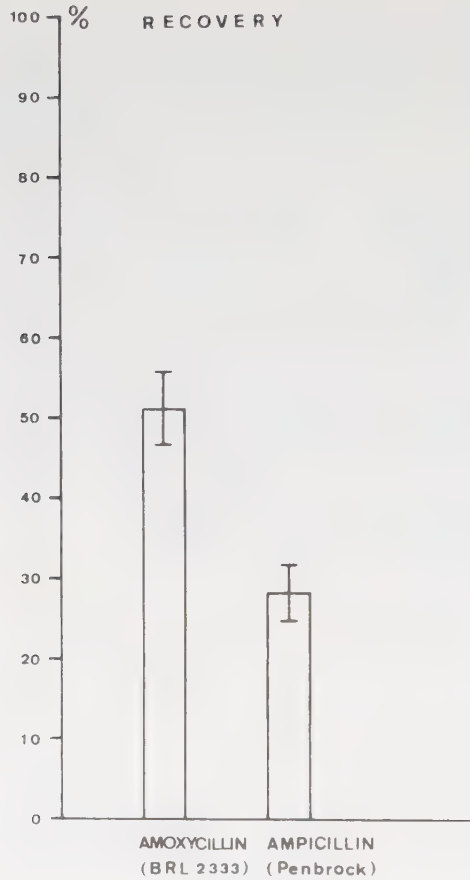


Abb. 3: Graphischer Vergleich der Recovery von Amoxycillin (BRL 2333) und Ampicillin (Penbrock) nach Gabe von je 500 mg per os. Die Markierung kennzeichnet die Standardabweichungen der Mittelwerte.

im Hinblick auf die Bekämpfung von Harnwegsinfekten ist die absolute Konzentration der Substanzen im Harn von Interesse. Diese Daten sind in den Tab. 6 und 7 niedergelegt. Es zeigt sich, daß bei beiden Substanzen, sowohl bei Ampicillin wie auch bei Amoxycillin sehr hohe Urinspiegel erreicht werden (Abb. 4). Die von Amoxycillin liegen erwartungsgemäß deutlich höher als die des Ampicillins. Die Konzentrationen liegen in Größenordnungen, die weit über der minimalen Hemmkonzentration der meisten gramnegativen Erreger liegen.

URINKONZENTRATIONEN



Abb. 4: Graphische Darstellung der Urinkonzentrationen von Amoxycillin (BRL 2333) und Ampicillin (Penbrock) nach Gabe von je 500 mg per os. Die Markierung kennzeichnet die Standardabweichungen der Mittelwerte.

URINSPIEGEL UND RECOVERY NACH GABE VON 500 mg AMPICILLIN
(PENBROCK®) PER OS

Nr.	Urinmenge (ml)	Urinpiegel (mcg/ml)	Recovery (%)
1	420	203,5	17,1
2	250	446,3	22,3
3	370	582,8	43,1
4	660	157,8	20,8
5	1280	49,0	13,4
6	90	1327,7	26,3
7	920	134,1	24,6
8	285	575,1	32,7
9	180	1305,6	47,0
10	900	19,8	35,6
Mittelwert		480,17	28,29
SD		485,16	11,05
SD/MW		153,42	3,49

Tab. 6: Es werden die Ergebnisse der Recovery und Urinpiegelbestimmungen (Einzel- und Mittelwerte) von Ampicillin (Penbrock) nach Gabe von 500 mg per os aufgeführt.
SD = Standardabweichung
SD/MW = Standardabweichung des Mittelwertes

URINSPIEGEL UND RECOVERY NACH GABE VON 500 mg AMOXYCILLIN

(BRL 2333) PER OS

Nr.	Urinmenge (ml)	Urinspiegel (mcg/ml)	Recovery (%)
1	330	582,2	38,4
2	400	582,3	46
3	750	476,2	72
4	550	557,8	61
5	600	653,2	78,4
6	71	2418,3	34,3
7	800	377,8	60,4
8	275	876,5	47,7
9	360	596,8	42,9
10	320	607,1	38,8
Mittelwert		771,92	51,99
SD		591,82	15,12
SD/MW		187,15	4,78

Tab. 7: Es werden die Ergebnisse der Recovery und Urinspiegelbestimmungen (Einzel- und Mittelwerte) von Amoxycillin (BRL 2333) nach Gabe von 500 mg per os aufgeführt.

SD = Standardabweichung

SDMW = Standardabweichung des Mittelwertes

Die Behandlungsergebnisse mit Amoxycillin sind in den Tab. 8, 9, 10, 11 und 12 vollständig aufgeführt. Während zu Beginn der Untersuchung bei 50 Patienten ein infiziertes Blasenpunktat vorlag, ließen sich nach der Behandlung nur noch bei 17 Patienten Keime aus den Blasenpunktionsurinen (66 % sterile Blasenpunktate) anzüchten. Die Albuminurie zeigte vor und nach der Behandlung – sieht man alle Patienten gemeinsam – keinen deutlichen Unterschied. Das gleiche traf für die Erythrozyturie, die Blutsenkungsbeschleunigung und das Plasmakreatinin zu. Bei der Leukozyturie hingegen fand sich ein deutlicher Unterschied vor und nach der Behandlung. Während vor der Behandlung im Mittel eine Leukozyturie von 185,6 Mill Leukozyten/24 h bestand, betrug sie nach der Behandlung nur noch 39,7 Mill Leukozyten/24 h. Bei Heranziehung des Student-t-Testes (Berechnung einer Testgröße für die Differenz zweier Stichprobenmittelwerte) ist dieser Unterschied statistisch eindeutig signifikant ($p < 1 \%$). Es war jedoch notwendig, das Patientengut näher aufzugliedern: Betrachten wir nun die Fälle, bei denen eine Pyelonephritis in oben definiertem Sinne vorlag, so ergab sich, daß von 24 infizierten Blasenpunktaten nach der Behandlung mit Amoxycillin die Blasenpunktionsurine bei 17 Patienten steril wurden (= 71 %). Die Leukozyturie von im Mittel 216,2 Mill Leukozyten/24 h betrug nach der Behandlung im Mittel 45,8 Mill Leukozyten/24 h. Statistisch ergab sich zwischen diesen Werten nur eine Auffälligkeit. Bei den Fällen mit Harnwegsinfektionen wurden folgende Befunde ermittelt. Es zeigte sich, daß von 13 infizierten Blasenpunktaten nach der Behandlung mit Amoxycillin 8 Blasenpunktionsurine steril waren (= 61 %). Die Leukozyturie ging im Mittel von 153,4 auf 16,8 Mill Leukozyten/24 h zurück. Statistisch ergab sich hier aufgrund der hohen Standardabweichung als Ausdruck der geringen Fallzahl keine statistische Signifikanz. Auch bei den Fällen, bei denen eine Superinfektion nach o.a. Definition vorlag, ergab sich ein ähnliches Bild. Von den 13 infizierten Blasenpunktaten waren nach der Therapie noch insgesamt 8 infiziert (= 61 %). Die Leukozyturie verringerte sich im Mittel von 159,5 Mill Leukozyten/24 h auf 39,2 Mill Leukozyten/24 h. Auch hier ergab sich wegen der hohen

Standardabweichung als Folge der geringen Fallzahl keine statistische Signifikanz.

Die während der Behandlung mit Amoxycillin (BRL 2333) aufgetretenen Nebenwirkungen sind aus der Tab. 13 ersichtlich. Es zeigten sich im allgemeinen leichtere juckende Exantheme, die ca. 4 bis 8 Tage nach der Tabletteneinnahme auftraten und nach Behandlungsabschluß spontan wieder verschwanden. Daneben wurden auch Enantheme mit Zungenbrennen beobachtet, die ebenfalls nach Beendigung der Therapie zurückgingen. Diarrhoen konnten wir nur in einem Fall beobachten. Wegen starker Allgemeinbeschwerden mußte in einem Fall die Therapie unterbrochen werden. Es ergibt sich folgendes Bild: Unter der Behandlung unserer fünfzig Patienten mit Amoxycillin (BRL 2333) traten in 14 Fällen (= 28 %) mehr oder weniger leichte Nebenwirkungen auf, die nach Therapieschluß spontan verschwanden. Bei einem Patienten mußte die Behandlung vorzeitig abgebrochen werden.

HARNWEGSINFEKT

Nr.	Albuminurie g/24 h		Leukozyturie Mill/24 h		Erythrozyturie Mill/24 h		BKS		Kreatinin mg%		Keime	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1	0,7	ø	373	1,2	36,5	ø	15/36	12/32	1,0	1,1	E.coli	ø
2	0,05	0,34	37,4	4,2	1	ø	7/15	6/18	0,9	0,9	E.coli	E.coli
3	0,31	ø	8,7	14,6	0,9	0,8	2/6	2/5	1,0	1,0	Proteus	E.coli
4	0,67	0,53	905	12,0	15,8	1,3	9/26	1/2	0,8	1,1	E.coli	ø
5	-	-	31,2	2,5	0,6	ø	6/18	4/13	0,9	0,9	E.coli	ø
6	0,1	ø	19,3	18,7	2,1	5,1	9/12	12/31	0,8	1,1	E.coli	ø
7	0,38	0,03	141	140	0,2	3,2	5/11	7/18	0,6	0,8	E.coli	Proteus
8	ø	ø	ø	1,2	ø	0,6	8/19	9/19	1,1	1,1	E.coli	ø
9	0,19	0,28	105,8	ø	-	-	7/19	-	1,0	0,9	E.coli	E.coli
10	0,09	0,07	16,2	5,1	ø	ø	3/10	5/14	1,0	1,0	E.coli	ø
11	0,07	0,14	372,7	1,5	0,9	ø	27/57	9/26	0,6	0,7	E.coli	ø
12	ø	0,32	25,3	0,7	0,7	ø	30/48	13/36	1,0	0,7	E.coli	ø
13	0,08	-	3,8	-	94,6	-	11/16	8/10	0,7	-	Proteus	Allergie!

HARNWEGSINFEKT

	Albuminurie		Leukozyturie		Erythrozyturie		BKS		Kreatinin	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
Anzahl	12	11	13	12	12	11	13	12	13	12
Mittelwert	0,22	0,15	153,41	16,80	12,77	1,00	10,69 22,53	7,33 18,60	0,87	0,94
Standardabw.	0,24	0,18	257,29	39,28	27,92	1,67	8,59 15,40	3,91 10,78	0,16	0,15
SDMW	0,07	0,05	71,43	11,33	8,06	0,50	2,38 4,27	1,13 3,11	0,04	0,04
t-Test	0,43		1,81		1,39		1,23 0,72		0,99	
Stat. signifikant	-		-		-		-		-	

zu Tab. 8 a und b:

In Tab. 8 a werden die bei unseren Patienten mit Harnwegsinfekt bestimmten Daten vor und nach Behandlung mit Amoxycillin (BRL 2333) aufgeführt.

Aus Tab. 8 b sind Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardabweichungen der Mittelwerte (SDMW) der zu prüfenden Parameter vor und nach Therapie mit Amoxycillin ersichtlich. Der Student-t-Test informiert über die statistische Signifikanz (s) der einzelnen Parameter, wenn man die Befunde vor und nach Therapie mit Amoxycillin vergleicht.

CHRONISCHE PYELONEPHRITIS

Nr.	Albuminurie g/24 h		Leukozyturie Mill/24 h		Erythrozyturie Mill/24 h		BKS		Kreatinin mg%		Keime	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1	ø	0,17	16,5	54	3,3	ø	-	-	1,0	-	Proteus	E.coli
2	ø	0,29	178	188	19	5,6	7/19	6/16	1,1	0,8	E.coli	Klebsiella
3	0,65	ø	258	178	4,8	19,4	-	7/19	1,1	1,1	Proteus	E.coli
4	-	-	178	9,4	10,7	2,3	28/62	20/46	2,1	2,3	E.coli	ø
5	2,96	0,74	145	157	28,5	13	27/56	24/53	4,5	5,2	E.coli	ø
6	-	-	11,7	12,5	63,5	2,5	10/31	11/27	1,8	-	E.coli	ø
7	-	-	2,7	4	ø	6	3/7	2/6	3,6	3,5	E.coli	ø
8	-	-	4,2	4,2	2,1	-	-	-	5,1	66,1	E.coli	ø
9	ø	0,22	2	1,9	ø	ø	37/70	19/62	0,8	0,7	E.coli	ø
10	ø	0,61	852	569	41	10,5	10/27	7/24	1,1	1,1	E.coli, Ps.aerog.	Ps.aerog.
11	0,26	0,42	25,9	11,5	2,8	3,1	4/9	2/6	0,9	1	E.coli	E.coli
12	0,42	0,04	11,5	8,6	3,1	ø	2/6	2/5	1,0	1,2	E.coli	ø
13	1,36	0,36	924	10,8	21	2,1	11/27	7/21	1,9	1,9	E.coli	ø
14	ø	0,16	30	7	4,9	8	7/18	6/14	0,9	0,9	Str.faec.	E.coli
15	-	-	138	19,3	3,4	2,9	5/13	3/9	0,9	1,1	E.coli	ø
16	0,5	0,11	741	127	3,9	1,6	35/65	5/13	2,5	1,8	E.coli	ø
17	ø	ø	4,2	4,2	2,1	ø	23/50	24/53	5,1	6,7	E.coli	ø
18	1,06	1,12	14,5	4,7	7,2	4,2	15/39	15/39	3,0	3,0	E.coli	ø
19	0,11	0,84	139	12	8,1	10,4	17/44	46/48	1,0	0,8	E.coli	ø
20	0,2	0,4	16,2	5,2	0,9	2,6	14/39	12/34	1,0	1,0	E.coli	ø
21	0,74	0,4	272	3,8	16,9	ø	7/13	25/55	1,0	1,0	E.coli	E.coli
22	0,78	0,36	144,5	70,2	114	15,6	5/12	4/10	1,3	1,3	E.coli	ø
23	0,33	0,78	126,5	144,5	3,4	114	4/9	5/12	1,3	1,3	E.coli	E.coli
24	0,05	0,2	952,6	15,4	5,9	ø	8/24	13/35	1,5	1,6	E.coli	ø

PYELONEPHRITIS

	Albuminurie		Leukozyturie		Erythrozyturie		BKS		Kreatinin	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
Anzahl	19	19	24	24	24	23	22 22	22 22	24	22
Mittelwert	0,49	0,38	216,16	45,79	15,43	9,73	12,04 27,59	12,12 27,00	1,89	1,99
Standardabw.	0,71	0,31	310,50	63,88	25,77	23,37	10,75 18,53	18,75 17,64	1,36	1,77
St.d.MW	0,16	0,07	63,38	13,32	5,26	4,87	2,29 3,95	2,02 3,81	0,23	0,22
t-Test	0,64		2,57		0,79		0,02 0,10		0,23	
Stat. signifikant	-		s (p < 5 %)		-		-		-	

zu Tab. 9 a und b:

In Tab. 9 a werden die bei unseren Patienten mit chronischer Pyelonephritis bestimmten Daten vor und nach Behandlung mit Amoxycillin (BRL 2333) aufgeführt.

Aus Tab. 9 b sind die Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardabweichungen der Mittelwerte (SDMW) der zu prüfenden Parameter vor und nach Therapie mit Amoxycillin ersichtlich. Der Student-t-Test informiert über die statistische Signifikanz (s) der einzelnen Parameter, wenn man die Befunde vor und nach Therapie mit Amoxycillin vergleicht.

SUPERINFEKTION

Nr.	Albuminurie g/24 h		Leukozyturie Mill/24 h		Erythrozyturie Mill/24 h		BKS		Kreatinin mg%		Keime	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1	1,69	1,8	73,9	ø	3,2	4,26	15/36	12/31	-	-	E.coli	ø
2	ø	1,3	794	9,4	10,7	2,3	14/36	15/37	4,5	5,2	E.coli	ø
3	ø	0,69	-	-	-	-	16/35	8/26	2,5	2,4	E.coli	E.coli
4	-	-	240	109	4,3	1,4	4/19	6/16	2,3	1,7	E.coli	E.coli
5	-	-	116	72	36	1,3	12/35	37/61	1,1	1,0	Proteus	Proteus
6	0,06	0,08	79	13,2	-	3,3	2/6	4/6	1,6	1,7	E.coli	ø
7	0,05	2,49	57,4	2,9	63,7	22	76/113	47/77	1,6	1,7	E.coli	E.coli
8	1,8	1,6	3,5	134,4	38	107	49/90	43/85	1,9	1,9	E.coli	ø
9	0,6	0,38	3,5	2,0	1,8	ø	17/38	15/30	1,3	1,3	E.coli	ø
10	ø	0,45	34,9	12,2	9,8	59,0	36/72	45/80	2,4	1,8	E.coli	ø
11	-	0,66	184	27,9	327	143,6	36/71	34/56	-	-	E.coli	E.coli
12	2,2	2,11	15,3	29,6	ø	2,3	35/74	21/48	5,2	6,2	E.coli	ø
13	0,12	0,05	312,9	57,4	63,7	22	4/14	6/17	1,1	0,9	E.coli	ø

SUPERINFEKTION

	Albuminurie		Leukozyturie		Erythrozyturie		BKS		Kreatinin	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
Anzahl	11	11	12	12	11	12	13 13	13 13	11	11
Mittelwert	0,76	1,07	159,53	39,16	50,74	30,70	24,30 49,15	22,46 43,84	2,31	2,31
Standardabwe.	0,92	0,83	222,44	44,81	94,71	47,90	21,32 31,93	17,81 26,15	1,35	1,78
St.d.MW	0,27	0,25	64,21	12,93	28,55	13,83	5,91 8,85	4,94 7,25	0,40	0,52
t-Test	0,80		1,83		0,64		0,23 0,46		0	
Stat.signifikant	-		-		-		-		-	

zu Tab. 10 a und b:

In Tab. 10 a werden die bei unseren Patienten mit Superinfektion bestimmten Daten vor und nach Behandlung mit Amoxycillin (BRL 2333) aufgeführt.

Aus Tab. 10 b sind die Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardabweichungen der Mittelwerte (SDMW) der zu prüfenden Parameter vor und nach Therapie mit Amoxycillin ersichtlich. Der Student-t-Test informiert über die statistische Signifikanz (s) der einzelnen Parameter, wenn man die Befunde vor und nach Therapie mit Amoxycillin vergleicht.

	Albuminurie		Leukozyturie		Erythrozyturie		BKS		Kreatinin	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
Anzahl	42	41	49	47	47	46	48	47	48	45
Mittelwert	0,48	0,50	185,64	39,69	23,02	13,11	14,99	13,75	1,71	1,79
Standardabweichung	0,70	0,59	273,87	54,28	52,05	30,87	32,06	29,53	1,26	1,58
St.d.MW	0,11	0,09	39,12	7,91	7,91	4,55	24,28	20,97	0,18	0,23
t-Test	0,12		3,65		1,11		0,38		-0,25	
stat.signifikant	-		s (p < 1 %)		-		-		-	

Tab. 11: Es werden Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardabweichungen der Mittelwerte der Einzelparameter, die sich bei Zusammenfassung aller Krankheitsgruppen (Harnwegsinfekt, chronische Pyelonephritis, Superinfektion) ergeben, aufgeführt.

Der Student-t-Test informiert über die statistische Signifikanz (s) der einzelnen Parameter, wenn man die Befunde vor und nach Therapie mit Amoxycillin vergleicht.

LEUKOZYTURIE VOR UND NACH BEHANDLUNG MIT BRL 2333



Abb. 5: Die Markierung kennzeichnet die Standardabweichungen der Mittelwerte.

BAKTERIOLOGISCHER BEFUND NACH THERAPIE MIT AMOXYCILLIN (BRL 2333)

Diagnose	Anzahl infizierter Blasenpunkte vor Therapie	Anzahl steriler Blasenpunkte nach Therapie	%
Harnwegsinfekt	13	8	61
chronische Pyelonephritis	24	17	71
Superinfektion	13	8	61
insgesamt	50	33	66

NEBENWIRKUNGEN WÄHREND DER THERAPIE MIT BRL 2333

Symptome	n
Exanthem allein	4
Enanthem allein	2
Exanthem u. Urticaria	3
Enanthem u. Exanthem	3
Diarrhoe	1
Schweres Exanthem, welches zum Absetzen der Therapie zwang	1
insgesamt	14 (= 28 %)

Tab. 13

Diskussion der Ergebnisse:

Bei Amoxycillin (BRL 2333), einem neuen Ampicillinderivat, handelt es sich um ein Präparat, das bei gleicher bakterieller Wirksamkeit wie Ampicillin rund 1,8mal höhere Plasmaspiegel erzielt und dementsprechend auch eine 1,8mal höhere Recovery als Ampicillin aufweist. Damit dürfte es gegenüber Ampicillin einen eindeutigen Fortschritt darstellen. Aus dem korrespondierenden Verhältnis der Quotienten: höchste Plasmaspiegel von Amoxycillin/höchste Plasmaspiegel von Ampicillin und Recovery von Amoxycillin/Recovery von Ampicillin ist zu schließen, daß die Plasma- bzw. Urinspiegelbestimmungen korrekt erfolgten. Beide Substanzen werden etwa mit der gleichen Halbwertszeit ausgeschieden, so daß sich nach der Gabe von 500 mg beider Substanzen per os nach 6 h nur noch geringe Plasmaspiegel ergeben. Eine Dosierung hat also minimal sechsstündlich zu erfolgen. Bei den therapeutischen Untersuchungen zeigte sich, daß Amoxycillin in der Lage war, bei dem recht schweren Krankengut, das untersucht wurde, in 66 % der Fälle Keimfreiheit des Blasenpunktates zu erzielen. Vergleichen wir dieses Ergebnis mit Angaben aus der Literatur, so zeigt sich, daß mit Amoxycillin (BRL 2333) Resultate zu erzielen sind, die größenordnungsmäßig im gleichen Bereich liegen, wie sie bei verschiedenen Cephalosporinderivaten und bei der Gabe von Ampicillin und Carbenicillin erzielt wurden. Die Ergebnisse bei Gentamycin werden im allgemeinen als besser angegeben. Vergleichen wir unsere derzeitigen Ergebnisse mit denen, die wir vor rund zehn Jahren bei einem vergleichbaren Krankengut und einer vergleichbaren Zahl von Patienten mit Ampicillin erzielten, so ist jedoch eine deutlich bessere Quote (damals 45 %, heute 66 %) zu verzeichnen.

Selbstverständlich muß der vorliegende Vergleich (Tcb. 14) mit äußerstem Vorbehalt gesehen werden: Es handelt sich um ein sicher nicht in allen Punkten vergleichbares Krankengut. Nur wenige Autoren gaben an, ob es sich bei ihnen um Patienten mit urologischen oder mehr internistisch-nephrologischen Grundleiden handelte. Aus den Arbeiten geht in aller Regel

nicht hervor, ob sich röntgenologisch Veränderungen am Nierenbeckenkelchsystem fanden, ob die Nierenfunktion eingeschränkt war, wie lange die Erkrankung ging, u.s.w. Weiterhin wurden keine einheitlichen Dosen und keine einheitlichen Behandlungszeiträume eingehalten. Schließlich ist der Parameter nicht bei allen Autoren sicher: Die Sterilität eines drei Tage nach Therapieende gewonnenen Blasenpunktates wurde von keinem der aufgeführten Untersucher als Kriterium genommen; vielmehr wurde in den zitierten Arbeiten auf niedrige Keimzahl im Mittelstrahlurin und vielfach noch ungenauere oder undefinierte Kriterien ("bacteriuria eradicated") Bezug genommen. Jeder Vergleich, der anhand der Tab. 14 gezogen werden kann, kann also nur größenordnungsmäßigen Charakter haben.

LITERATURÜBERSICHT ÜBER BEHANDLUNGSERGEBNISSE BEI INFEKTIONEN DER NIERE
UND ABLEITENDEN HARNWEGE

Name	Substanz	Patientenzahl	% steril (nach Therapie)
Braden et al. (1966)	Nitrofurantoin	25	63
Turck et al. (1967)	Nitrofurantoin	48	56
Geddes et al. (1965)	Oxafuradene	48	50
Brayton et al. (1966)	Cephaloridine	20	50
Clark and Turck (1968)	Cephalexin	49	63
Anderson and Petersdorf (1962)	Cephalotin	40	62,5
Philson et al. (1963)	Cephalotin	26	65
Hogan et al. (1968)	Cephaloglycin	21	81
Holloway et al. (1965)	Cephaloridine	23	87
Möhring et al. (1971)	Cephalexin	30	70
Cox and Garvey (1966)	Gentamycin	49	63
Lipton (1966)	Gentamycin	27	85
Jao and Jackson (1963)	Gentamycin	43	80
Sweedler et al. (1963)	Gentamycin	27	83
Wallace et al. (1970)	Carbenicillin	26	73
Höffler u. Scheler (1963)	Ampicillin	53	45
Holloway et al. (1963)	Ampicillin	22	65
Lewis et al. (1963)	Ampicillin	17	59
Anderson et al. (1963)	Ampicillin	40	63

Tab. 14

Aus der Tab. 14 geht hervor, daß offenbar Gentamycin zu den wertvollsten Medikamenten zählt. Das kann bei dem breiten Wirkungsspektrum und der seltenen Resistenz gegen dieses Antibiotikum nicht verwundern. Vorzuheben ist jedoch, daß es sich um ein lediglich parenteral zu verabreichendes und sehr toxisches Präparat handelt, das wegen seiner engen therapeutischen Breite nur auf Problemfälle beschränkt bleiben sollte.

Die Tab. 14 zeigt weiter, daß mit den Cephalosporinabkömmlingen Cephaloridin, Cephalotin, Cephalexin und Cephalogycin offenbar gute therapeutische Erfolge zu erzielen sind. Für die beiden erstgenannten Präparate gilt jedoch wiederum die Einschränkung, daß sie nur parenteral verabreichbar sind, für die beiden letztgenannten muß die Einschränkung gelten, daß sie z.Z. noch nahezu unerschwinglich teuer sind. Auch ist an die potentielle Tubulotoxizität der Cephalosporinderivate zu erinnern. Die guten Behandlungsergebnisse mit Nitrofurantoin und seinen Abkömmlingen sind beachtenswert, doch darf diese Substanz nicht mehr eingesetzt werden, wenn die Nierenfunktion unter 60 ml Glomerulumfiltrat/min (Plasmakreatinin über 1,5 mg%) gefallen ist, da hier mit neurotoxischen Erscheinungen zu rechnen ist (D.Höffler). Auch werden bei diesem Grad der Nierenfunktionseinschränkung nicht mehr die notwendigen Hohlraumspiegel erreicht.

Bedenkt man die vorliegenden Einschränkungen, so ergibt sich das Fazit, daß eine Ampicillinbehandlung oft die einzige therapeutische Möglichkeit darstellt. Für das Ampicillin spricht insbesondere auch seine extreme therapeutische Breite, d.h. das Fehlen praktisch jeder Toxizität. Es ist damit auch bedenkenlos in der Frühschwangerschaft, pränatal, bei Säuglingen und bei jedem Grad der Niereninsuffizienz einsetzbar. Wenn man sich aber für Ampicillin entscheidet, so wird man Amoxycillin (BRL 2333) vorziehen, da es bei gleicher Dosierung 1,8mal höhere Spiegel und eine

Unter der Behandlung mit Amoxycillin kam es bei insgesamt 49 Patienten zu einer statistisch signifikanten Abnahme der Leukurie, die zuvor im Mittel 185,6 Mill Leukozyten/24 h betrug und sich nach Behandlung auf 39,7 Mill Leukozyten/24 h (jeweils Mittelwerte) belief. Die übrigen zur Verfügung stehenden Parameter (Erythrozyturie, Albuminurie, Senkungsbeschleunigung, Plasmakreatininwert) zeigten keine eindeutige Veränderung. Die letztgenannten Parameter sind also offenbar nicht geeignet, zur Verlaufsbeurteilung einer auf drei Wochen befristeten antibakteriellen Therapie bei Harnwegsinfektionen zu dienen. Wenn wir unser Krankengut nach Patienten mit Pyelonephritis, Harnwegsinfektionen und Superinfektion bei vorbestehendem Nierenleiden aufgliedern, so läßt sich keine ganz eindeutige Tendenz erkennen. Das dürfte jedoch auf die vergleichsweise geringe Fallzahl zurückzuführen sein.

Leider ist das neue Ampicillinpräparat, Amoxycillin, mit den Nachteilen des bekannten Ampicillins behaftet. Es führt in einem vergleichsweise hohen Prozentsatz (28 %) zu Exanthenen und Enanthenen. Diese Nebenwirkung zwang jedoch in unserem Krankengut nur einmal zur Unterbrechung der Medikation. Die Nebenwirkung ist also eher als lästig, denn als gefährlich zu bezeichnen. Ob es sich bei dem Ampicillinexanthem um eine echte Allergie oder vielmehr um ein toxisches Arzneimittellexanthem handelt, ist noch in der Diskussion (P.Croydan). Die Tatsache, daß sich das Exanthem - so auch in unserem Krankengut - unter Fortführung der Medikation nicht verschlimmerte, häufig sogar rückläufig war, spricht gegen die Annahme einer echten Allergie.

Nach den vorstehenden Überlegungen können wir die anfangs aufgeworfenen Fragen wie folgt beantworten:

1. Die Plasmaspiegel nach oraler Gabe von Amoxycillin (BRL 2333) sind rund 1,8mal höher als die Ampicillin-Plasmaspiegel bei peroraler Gabe der gleichen Menge.

2. Ebenso ist die Recovery bei Amoxycillin 1,8mal höher als die des Ampicillins.
3. Die Halbwertszeit beider Substanzen ist nahezu gleich lang. Nach 6 bis 8 h sind nur noch geringe Plasmaspiegel zu finden. Amoxycillin muß also - ebenso wie Ampicillin - minimal sechsstündlich dosiert werden.
4. Bei 66 % der Patienten mit infiziertem Blasenpunktat ließ sich nach Gabe von 50 g Amoxycillin in 17 Tagen Keimfreiheit erzielen.
5. Neben der Sterilität des Blasenpunktates ließ sich als einziger weiterer Parameter des Therapieerfolges ein Rückgang der Leukurie verzeichnen. Im Rahmen einer dreiwöchigen Behandlungsperiode sind Veränderungen der Albuminurie, Erythrozyturie, Senkungsbeschleunigung oder der Plasmakreatininwerte keine geeigneten Parameter.
6. In 28 % der Fälle kam es zur Ausbildung von Exanthemen bzw. Eanthenen. Diese waren jedoch zumeist harmlos und zwangen nur in einem Fall zur Unterbrechung der Therapie.

Zusammenfassung:

Es wurde das pharmakokinetische Verhalten eines neuen halbsynthetischen Penicillins, Amoxycillin (BRL 2333), welches in den Forschungslaboratorien der Beecham GmbH synthetisiert wurde, ermittelt und der therapeutische Effekt des Antibiotikums an 50 Patienten mit infiziertem Blasenpunktat getestet. Gleichzeitig versuchten wir herauszustellen, welche Parameter prinzipiell eine Aussagekraft über den Verlauf bei Harnwegsinfektionen haben. Wir applizierten zehn nierengesunden Personen 500 mg Amoxycillin (BRL 2333) per os. Die Plasmaspiegelbestimmungen erfolgten nach 20, 30, 45, 60, 90, 120, 240 und 360 min nach oraler Aufnahme im Plattenlochtest gegen *Bacillus subtilis* ATCC 6633. Die Auswertung wurde mittels eines speziellen Computerprogrammes vorgenommen. Wenn man die so ermittelten Plasmaspiegel mit denen auf die gleiche Weise bestimmten Ampicillin-Plasmaspiegeln ver-

gleich, so zeigt sich, daß die Amoxycillin-Plasmaspiegel im Maximum um den Faktor 1,8 höher liegen als die Ampicillin-Plasmaspiegel. Ein entsprechendes Bild ergibt sich bei dem Vergleich der Recovery der beiden Substanzen. Die Halbwertszeit der Antibiotika ist nahezu gleich lang. Nach 6 h waren bei beiden Substanzen nur geringe Plasmaspiegel zu finden. Amoxycillin sollte also bei peroraler Anwendung – ebenso wie Ampicillin – minimal sechsstündlich dosiert werden. Bei den therapeutischen Untersuchungen zeigte sich, daß Amoxycillin, welches bei unseren Patienten während einer Therapiedauer von 17 Tagen in einer Gesamtdosis von 50 g eingesetzt wurde, in 66 % der Fälle Keimfreiheit des Blasenpunktes bewirkte. Neben der Sterilität läßt sich als einziger weiterer Parameter des Therapieerfolges ein Rückgang der Leukozyturie verzeichnen. Diese betrug vor der Behandlung im Mittel 185,6 Mill Leukozyten/24 h, nach Behandlung 39,7 Mill Leukozyten/24 h. Diese Befunde sind nach dem Student-t-Test signifikant unterschiedlich. Bei Aufschlüsselung des Krankengutes nach Harnwegsinfekten ($n = 13$), chronischen Pyelonephritiden ($n = 24$) und Superinfektionen eines bestehenden Nierenleidens ($n = 13$), zeigte der Rückgang der Leukozyturie keine eindeutig unterschiedliche Tendenz, was wahrscheinlich auf die vergleichsweise geringe Fallzahl zurückzuführen sein dürfte. Andere Parameter, wie Veränderungen der Albuminurie, Erythrozyturie, Blutsenkungsbeschleunigung oder des Plasmakreatinins ergaben sowohl bei Betrachtung des Gesamtkrankengutes als auch bei Differenzierung der Krankheitsbilder keine eindeutigen Veränderungen, so daß sie hinsichtlich der Beurteilung des Therapieerfolges nicht verwertbar sind. In 28 % der Fälle kam es während der Behandlung mit Amoxycillin (BRL 2333) zur Ausbildung von Exanthenen bzw. Erythemen. Diese Erscheinungen waren jedoch meist harmlos und zwangen nur in einem Fall zur Unterbrechung der Behandlung.

Literatur

1. ANDERSON, K.N., R.P.Kennedy, J.J.Plorde, J.A.Shulman, and K.G.Petersdorf: Evaluation of Ampicillin in Gram-Negative Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, S.325 (1963)
2. ANDERSON, K.N. and R.G.Petersdorf: Cephalosporin and Cephalotin in Gram-Negative Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, S.724 (1962)
3. BAUER, K., R.Hiltmann, I.Schmidt und E.Auhagen: Neue kristallisierte Penicillinsalze und ihre Prüfung auf Depotwirkung an Kaninchen. *Medizin und Chemie*, Bd.5 (1956)
4. BRADEN, B., R.Wilkerson, and J.P.Colmore: Treatment of Urinary Tract Infections with Nitrofuradine. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (1967)
5. BRAYTON, R.G., R.A.Mac Lean, and D.B.Louria: Cephaloridine Clinical Trial in Gram-Positive and Gram-Negative Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, S.96 (1966)
6. CLARK, H. and M.Turck: In Vitro and in Vivo Evaluation of Cephalexin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, S.296 (1968)
7. COX, C.E. and F.K.Garvey: Efficacy of Gentamycin in Treatment of Chronic Urinary-Tract Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, S.169 (1966)
8. CROYDON, P.: Advances in Penicillin Allergy and Immunology Proceedings of the Symposium Rotterdam, Sept. 11, 1970. Published by Beecham Research Laboratories
9. GEDDES, A.M., J.A.Gray, J.C.McMurdock, and E.T.Wallace: Clinical and Laboratory Studies on Oxafuradene. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, S.916 (1965)
10. HEYLMAYER, W.: Antibiotika und Chemotherapie. *Antibiotica Fibel*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 3. Aufl. (1969)
11. HOGAN, L.B., W.J.Holloway, and R.A.Jakubowitch: Clinical Experience with Cephaloglycin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, S.624 (1967)
12. HOLLOWAY, C.P.Peters, and E.G.Scott: Clinical Experience with Oral and Parenteral Ampicillin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*,

S.314 (1963)

13. HOLLOWAY, W.J. and E.G.Scott: Clinical Experience with Cephaloridine. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, S.916 (1965)
14. HÖFFLER, D.: Antibakterielle Therapie bei Niereninsuffizienz. Mainz 1971, 1.Aufl., S.48 Beecham Pharma GmbH, Rheindruck Boppardt
15. HÖFFLER, D. und F.Scheler: Klinische Erfahrungen in der Behandlung von Harnwegserkrankungen mit Ampicillin. Die Med. Welt, Nr. 20 (1963)
16. JAO, R.L. and Jackson: Clinical Experience with Gentamycin in Gram-Negative Infections. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, S. 148 (1963)
17. KRECKE, H.J. und G.Schütterle: Quantitative Untersuchungen zur Frage der Ausscheidung von Erythrozyten und Leukozyten im normalen Urin. Dtsch.Arch.klin.Med. 207, 118 (1961)
18. LEWIS, W.M., J.R.Hurley, and D.Kaye: Treatment of Urinary-Tract Infections with Ampicillin or an Oral Kanamycin Preparation. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, S.318 (1963)
19. LIPTON, J.H.: Gentamycin and Gram-Negative Infections of the Urinary Tract. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, S. 172 (1966)
20. LITTLE, P.J. and H.E.de Wardener: Estimation of Urinary White Cell Excretion Rates in the Diagnosis of Pyelonephritis. In Progress in Pyelonephritis, Philadelphia (1965)
21. MÖHRING, K., H.Pech und W.Hartschuh: Ergebnisse der oralen Cephalaxinmedikation bei ambulanten Patienten mit akuten und chronischen Harnwegsinfekten. Int.J.Clin.Pharmacol., Suppl.2 (1969)
22. PHILSON, J.R., C.F.Clancy, and J.D.Alexander: Cephalotin Therapy in Bacterial Infections. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, S. 267 (1963)
23. SWEEDLER, D.R., C.F.Grafenkemper, R.J.Bulger, J.L.Brodie, and W.M.Kirby: Laboratory and Clinical Studies of Gentamycin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy (1963)

24. STAMMEY, T.A., T.E.Govan, and J.M.Palmer: The Localisation and Treatment of Urinary Tract Infections: The Role of Bactericidal Urine Levels as Opposed to Serum Levels. *Medicine (Baltimore)*, 44, 1, (1965)
25. TURCK, M., A.R.Ronald, and G.Petersdorf: Susceptibility of Enterobacteriaceae to Nitrofurantoin Correlated with Eradication of Bacteriuria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, S.446 (1966)
26. WALLACE, J.F., E.Atlas, D.M.Bear, N.K.Brown, H.Clark, and M.Turck: Evaluation of an Indanyl Ester of Carbenicillin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, S.223 (1970)

Lebenslauf

Am 3. Oktober 1941 wurde ich als Sohn des Rechtsanwaltes und Notars Hans Werner und seiner Ehefrau Maria Isabel, geb. Agraz, in Straßburg geboren. Ich besuchte die Volksschule in Berlin, anschließend die Berliner Rheingauschule, eine Oberschule wissenschaftlichen Zweiges. Dort legte ich im März 1962 die Reifeprüfung ab. Im November 1962 begann ich das Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin. Hier bestand ich 1963 das Vorphysikum, 1965 das Physikum und im März 1969 das Staatsexamen. Meine Medizinalassistentenzeit gliedert sich wie folgt auf: Chirurgische Zeit im Städtischen Krankenhaus Salzdahlumer Straße unter Leitung von Prof. Dr. Alnor von April 1969 bis August 1969. Mitarbeit in einer Allgemeinpraxis (Dr. Schott, Gerbach), die zur Ausbildung von Medizinalassistenten durch das Innenministerium Rheinland-Pfalz zugelassen ist, in der Zeit von September 1969 bis Dezember 1969. Innere Zeit ebenfalls im Städtischen Krankenhaus Salzdahlumer Straße in Braunschweig unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. E. Stein von September 1969 bis April 1970. Im Mai 1970 erhielt ich meine Approbation als Arzt. Meine internistische Ausbildung begann ich in der I. Medizinischen Universitätsklinik Mainz im Juni 1970. Heirat im Mai 1971.

